UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951-1952 — N° 32

Les Phénomènes de sensibilisation par applications locales de Pénicilline

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 28 Novembre 1952

par

Cyrille, René, Marcel CHAUVEAU

Né le 20 Octobre 1925 à SALLERTAINES (Vendée)

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Diplômé de Médecine et Biologie Aéronautiques

Examinateurs de la Thèse { MM. JOULIA, professeur, *Président*
MAYER, professeur
LE COULANT, agrégé
PAUTRIZEL, maître de confér., agrégé } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1952

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951-1952 — N° 32

Les Phénomènes de sensibilisation par applications locales de Pénicilline

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 28 Novembre 1952

par

Cyrille, René, Marcel CHAUVEAU

Né le 20 Octobre 1925 à SALLERTAINES (Vendée)

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Diplômé de Médecine et Biologie Aéronautiques

Examinateurs de la Thèse { MM. JOULIA, professeur, *Président*
MAYER, professeur
LE COULANT, agrégé
PAUTRIZEL, maître de confér., agrégé } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1952

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR :** M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET, DUPÉRIÉ, CHELLE

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	CREYX, BROUSTET	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale	PAPIN, MASSÉ	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE	Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Clinique gynécologique	MAGENDIE	Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Anatomie pathologique et microscopique clinique	DE GRAILLY	Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Anatomie	DUFOUR	Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Anatomie générale et histologie	MAYER	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD	Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE	Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Chimie	MESNARD	Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Matière médicale	GOLSE	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Pharmacie	VITTE	Botanique et cryptogamie	GIRARD
Physiologie	FABRE	Thérapeutique	N...
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN		
Zoologie et parasitologie	SIGALAS		
Pathologie générale et expérimentale	SARIC		

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), BLANQUET (Physique pharmaceutique)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.		MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL	Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
Physiologie	Mlle ROUGIER	Pharmacie (2e section)	MASQUELIER
Bactériologie	MOUSTARDIER	Pharmacie (3e section)	CAZAUX

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Médecine générale	DUBARRY, F.-J. TRAISSAC, BERGOUIGNAN, LENG-LEVY	Ophtalmologie	BESSIÈRE
		Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
		Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
		Pédiatrie et puériculture	VERGER
Chirurgie générale	LAUMONIER, CHAVANNAZ	Médecine légale et médecine du travail	L'EPÉE
		Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Obstétrique	MAHON, CHASTRUSSE	Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER	Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Accouchements	CHASTRUSSE	Chimie biologique	NEUZIL
Puériculture	VERGER	Pathologie chirurgicale	VILLAR
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI, COUSTOU	Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Anatomie	RIGAUD	Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX
Chimie minérale	BABIN	Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Cryptogamie	LAUBIE		
Pharmacie galénique	BOUSSEMART		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

Je lui dédie ce modeste travail, bien faible témoignage d'affection et de profonde reconnaissance pour tous ses sacrifices.

A MON FRÈRE

A MA FAMILLE

A MES CAMARADES ET AMIS

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ, DES HOPITAUX
ET DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE

A Monsieur le Docteur TEXIER

Ancien interne des Hôpitaux de Bordeaux,
Chef de Clinique à la Faculté,

Avec notre gratitude pour ses conseils judicieux et l'aide qu'il nous a apportée.

A Monsieur le Docteur LEONARD

qui nous a aimablement communiqué une observation et que nous remercions de son accueil bienveillant.

A Monsieur le Médecin-Général de 2e classe GALIACY

Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre
Médaille de la Résistance,

A Monsieur le Médecin en chef de 1re classe SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies,
Médecin des Hôpitaux de la Marine,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier d'Académie,
Médaille d'argent de l'Education Physique.

A NOS JUGES :

Monsieur le Docteur R. PAUTRIZEL

Maître de conférences agrégé
Docteur es sciences
Chef de Laboratoire au Centre de prophylaxie antivénérienne
Croix de Guerre
Officier d'Académie

Monsieur le Professeur agrégé LE COULANT

Médecin dermato-vénéréologiste des hôpitaux
Chef du Laboratoire de la Clinique dermatologique
Officier d'Académie

Monsieur le Professeur G. MAYER

Professeur d'histologie et embryologie
Officier d'Académie

---

que nous remercions d'avoir bien voulu examiner cette thèse.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur JOULIA

Professeur de la clinique des maladies cutanées et syphilitiques
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique,
Chevalier de l'ordre serbe de Saint-Sava
Médecin consultant régional de dermato-vénéréologie
Directeur du Centre régional de prophylaxie antivénérienne
Directeur du Laboratoire départemental de sérologie

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse dont il nous a inspiré le sujet.

Qu'il trouve ici l'expression de nos très vifs remerciements et de notre reconnaissance.

INTRODUCTION

Il serait vain de s'étendre sur la renommée de la pénicilline. Premier en date des antibiotiques mycéliens, sa réputation justifiée s'est universellement répandue. Absolument personne n'ignore ce qu'est la pénicilline et la grande majorité est convaincue de son inocuité absolue.

Mais si sa nocivité est très réduite, un « péril » guette la pénicilline : que son efficacité s'émousse par un usage intempestif, péril qui a connu le précédent des sulfamides.

Notre travail a pour but de montrer que son usage en applications externes, très répandu (son emploi aisé, la diffusion commerciale extrême font que le tube de pommade à la pénicilline a pris place dans la pharmacie familiale à côté du flacon de mercurochrome) que cet usage intempestif est susceptible, dans un certain nombre de cas d'être suivi d'une sensibilisation ; et que cette sensibilisation privera le malade, lors d'une éventuelle nécessité de ce « produit miraculeux ». Et bien que son « étoile » ait pâli depuis la découverte d'autres puissants antibiotiques mycéliens, la pénicilline garde encore toute sa valeur dans la plupart de ses indications.

Nous envisagerons ces phénomènes de sensibilisation selon le plan suivant :

Historique,
La pénicilline en usage externe, fréquence des accidents,
Les dermites de contact,
La diffusion de l'intolérance cutanée,
Essai de pathogénie,
Conséquences pratiques,
Conclusions.

HISTORIQUE

La première mention relative à l'emploi de la pénicilline en application locale concernait la guérison par Florey (20), en février 1941, d'un impétigo chez une jeune fille.

Cette relation devait avoir trait au domaine expérimental et de plus la pénicilline allait se faire un nom par une autre voie car en admettant même que ses succès en usage externe fussent admirables, les lésions cutanées microbiennes n'étaient pas parmi les soucis majeurs des grandes préoccupations médicales.

Aussi faut-il attendre 1944 pour que paraisse la première publication de réactions imprévues à la pénicilline externe. Elle émane du major D.H. Pyle et de Herbert Rattner (64) que nous citons :

« En novembre 1943, à l'hôpital général Gardiner, un service pénicilline est créé. Un médecin de l'armée a en charge la préparation et l'administration du produit. Au bout d'un temps assez court, il présente une blépharite et une conjonctivite. Comme en plus il se plaint de sa vue, des verres lui sont prescrits; mais la blépharite persiste et déjà une dermite apparaît dans la région nasale et s'étend à la face. Cette éruption a le caractère d'une dermite relativement aiguë par contact irritant, et de suite la monture en matière plastique de ses lunettes est incriminée; il les enlève et applique sur cette dermite un traitement local anodin; la dermite persiste; il continue son travail et, en quelques semaines, des lésions d'aspect eczémateux apparaissent à la face dorsale des 3e, 4e et 5e doigts de la main gauche et au tiers distal du pénis. Ce dernier est œdémateux, rouge, avec des excoriations et une exsudation légère.

Le 15 février 1944 il est déchargé pendant 2 semaines du service de pénicilline : la dermite disparaît. 48 heures durant,

il reprend le service et en moins de 24 heures, la dermite réapparaît avec les mêmes localisations que précédemment.

Il attend que l'éruption soit calmée et il lui est fait des épidermo-réactions au bras, avec de la pénicilline dans la forme où il la manipule : en 72 heures, apparition d'une réaction fortement positive avec démangeaisons, érythème et vésicules (4 semaines plus tard, il y avait encore des traces de pigmentation).

Sur ces entrefaites, la firme productrice informe que « le milieu producteur ajoutait de nombreuses substances à la pénicilline, que les procédés de purification aboutissaient à un pourcentage de pénicilline de 20 à 40 %, que le pourcentage restant pouvait fort bien occasionnellement produire de l'urticaire et que d'ailleurs le pourcentage était variable d'un lot à l'autre ».

Il parut intéressant de savoir si c'était le principe issu des moisissures ou les impuretés venant du milieu qui occasionnaient ces irritations; d'où il est fait au médecin :

Des épidermo-réactions avec le milieu seul (infusion de graines avec du lactose),

Des épidermo-réactions avec la pénicilline employée (identique à celle qui avait réagi de façon positive précédemment.

Les résultats sont les suivants :

Réaction fortement positive avec la pénicilline.

Réaction positive avec le seul milieu.

On fait une autre épidermo-réaction avec la pénicilline la plus purifiée qu'il soit alors possible d'obtenir : réaction légèrement positive.

Quand, quelques semaines plus tard, il fut possible de faire une épidermo-réaction avec de la pénicilline cristallisée, on obtint une réaction positive (érythémato-vésiculeuse).

Il paraît donc logique d'incriminer la pénicilline elle-même.

En outre, dans les 8 dernières semaines, 3 membres du personnel manipulèrent de la pénicilline et bientôt survint un leger inconfort avec des démangeaisons à la face et au pénis,

mais sans dermites évidentes; ces faits ne furent révélés d'ailleurs qu'à l'interrogatoire systématique.

Aucun n'accusait d'antécédents allergiques ou eczémateux.

Une question se posait alors : était-ce des phénomènes allergiques ou bien des irritations chimiques ?

On ne disposait pas de quantité suffisante pour faire une étude étendue sur des personnes saines, mais l'application locale de pénicilline n'irritait pas la peau de façon évidente ».

Si nous résumons brièvement le cas du médecin cité, nous voyons que : en un temps assez court il se développe une dermite aux endroits où la pénicilline qu'il manipule est censée avoir été en contact (les doigts, la face, le pénis), cette dermite de contact disparaît quand il quitte le service et revient quand il le reprend. Cette pénicilline contient un principe actif plus des impuretés. Les tests électifs paraissent logiquement accuser la pénicilline elle-même.

Et les auteurs conclurent : « C'est apparemment le premier cas de cet ordre qui soit relaté ».

C'était en effet le premier cas relaté mais d'autres allaient sans tarder être publiés :

— En novembre 1944, Binkley et Brooknole (9) rapportent le cas d'un médecin qui, manipulant de la pénicilline, présente une dermite de contact de la face, des mains et des doigts : les épidermo-réactions à la pénicilline sont positives.

En novembre 1944 Silvers (70) relate un cas analogue, un chimiste qui manipulait de la pénicilline présente une dermite de contact des paupières et du pénis. Les tests seraient en faveur des impuretés.

— E.W. Abramowitz (3) signale que trois de ses laborantins et lui-même manipulant de la pénicilline présentèrent bientôt une dermite de la face des plus pénibles, au point que les laborantins cessèrent de manipuler la pénicilline et que lui-même dut prendre des précautions (il désirerait bien que quelqu'un trouvât une méthode pour prévenir ces sensibilisations).

— Barker (4) rapporte le cas d'un médecin qui, manipu-

lant de la pénicilline, présenta des faits analogues dès l'instant où il s'en répandit sur les doigts.

Ces différents cas publiés touchaient des personnes qui avaient eu des contacts professionnels avec la pénicilline mais selon P.E. Bechet (5) ce n'est qu'un « nouveau hasard médical apparent ». La pénicilline était un produit récent, son usage allait s'étendre et déjà de nombreux cas d'intolérance étaient signalés en usage thérapeutique local.

Siefert (66) rapportait une dermite sérieuse des cuisses et des genoux causée par l'emploi de compresses à la pénicilline pour traiter une mycose secondairement infectée. Il signalait, en outre, déjà le rôle éventuel des mycoses dans l'apparition des dermites de contact à la pénicilline. Les tests furent positifs.

R. Weiss (83) rapportait un cas qui lui parut bien sérieux :

Un médecin ayant une sinusite se vaporise de la poudre de pénicilline. Sa face enfla au point d'avoir un volume double de la norme, il eut de la température et une très désagréable sensation de malaise.

Templeton (76) relatait le cas d'un médecin qui présenta une dermite de contact après avoir traité une folliculite de la barbe par une solution de pénicilline locale. Douze de ses patients présentèrent des faits identiques.

Markson (50), en 1945, Béchet (5), en 1946, Bredfort (6), en 1946, publièrent des dermites de contact par pénicilline, etc.

Les phénomènes d'intolérance ne se cantonnent pas aux téguments, des réactions muqueuses sont également publiées :

Goldman (24) relatait une chéilite par pénicilline locale pour une stomatite aphteuse.

Wright et Rule (85), Philips (61) et Pringle (63) Benkwith (7) relataient des stomato-glosso-pharyngites, des blépharo-conjonctivites apparues dans des conditions analogues.

Des faits analogues furent signalés dans la presse médicale anglaise, second pays favorisé dans le temps dans l'emploi de la pénicilline.

Et en France ? La pénicilline ne fit son apparition que des années après les pays anglo-saxons, en 1946.

Lors d'un Congrès à cette même date, il est à peine fait mention de la pénicilline en usage externe. Selon Tzanck, l'exposé dans ce domaine est « squelettique ». On ne saurait s'en étonner, sa « merveilleuse toute puissance » (Gougerot) par voies parentérales tenait toute l'attention.

En 1949, au Congrès de Dermatologie et de Syphiligraphie, la pénicilline locale continue à être prônée, ses résultats étant bien souvent remarquables. Les dermites de contact sont considérées comme bénignes et sans conséquence. Pourtant déjà Miescher (53) signale « Un autre point n'est pas sans importance et limite les indications du traitement de la pénicilline, c'est le danger de la sensibilisation eczémateuse envers ce médicament qui peut acquérir dans certaines conditions (méningite, pneumonie) une importance vitale ».

Il venait d'émettre la possibilité d'une sensibilisation primitivement cutanée et secondairement générale. Et c'est ce point qu'il nous paraît nécessaire de bien souligner, qu'une dermite de contact banale en soi succédant à l'emploi de pénicilline locale, sensibiliserait à une éventuelle cure parentérale de pénicilline pour un motif très sérieux et ce risque déjà demande une certaine circonspection dans l'emploi d'une pommade à la pénicilline.

Templeton (76), dans une étude sur les accidents cutanés de la pénicillothérapie, invoquant le parallèle avec les sulfamides (combinaison d'une sensibilité épidermique en sensibilité dermique, combinaison qui faisait qu'une application de sulfamides externes déterminait des urticaires et des érythrodermies toxiques lors d'ingestion de comprimés) concluait que : « Ces faits peuvent se produire après application locale de pénicilline ».

Gautard (23) insiste tout spécialement et tout le long de sa thèse sur cette idée en invoquant également le précédent des sulfamides et des anesthésiques locaux.

Cette crainte du précédent sulfamidique en tant que générateur de dermite de contact devait venir à l'esprit de nombreux auteurs rapportant les incidents de la pénicilline locale.

Vickers (81) déclare « que comme les sulfamides l'application de pénicilline sur la peau peut engendrer une sensibilisation qui peut réaliser une dermite généralisée ».

Béchet (5) voit la fréquence de l'usage de la pénicilline locale monter en flèche dans la pratique courante et ceci dans « l'enthousiasme et l'assurance formelle du manque absolu de réaction locale faite par les différentes manufactures » conclut, sombre, qu'à son avis la fréquence des dermites de contact va égaler ou surpasser celle des sulfamides.

Disons tout de suite que les accidents dus aux sulfamides ne servent qu'à objectiver une crainte mais que les dermites par la pénicilline locale ne sauraient en aucun cas atteindre la gravité des accidents causés par les sulfamides ou la streptomycine. (Accidents signalés dès leur début dans l'un et l'autre cas par le Professeur Joulia) et Hellier 30) répondant à Vickers s'oppose au parallèle avec les sulfamides »... que les dermites de contact dans le B.L.A. (British Landing Army) en 9 mois, causées par la pénicilline furent des plus bénignes alors qu'il y eut plus de 800 dermites aux sulfamides, plus, car certaines ne furent sans doute pas diagnostiquées, qu'elles furent sérieuses, que la majorité nécessita le rapatriement et que beaucoup furent des cas de réformes ».

Donc, après ce rapide historique, nous pouvons déjà dire que : la pénicilline en emploi local peut créer des réactions d'intolérance (dermite de contact), que celles-ci sont bénignes loin de la gravité des sulfamides et émettre : mais que comme eux par combinaison de sensibilisation épidermique en dermique, c'est se priver pour le futur de l'usage de la pénicilline parentérale pour une affection vraiment sérieuse et nous verrons en effet que les réactions à la pénicilline intra-musculaire obligent quasi-toujours à arrêter le traitement.

LA PÉNICILLINE EN USAGE EXTERNE

FRÉQUENCE DES ACCIDENTS

La pénicilline en application externe est utilisée sous de nombreuses formes :

En pommades, tout d'abord,
En crèmes,
En solutions,
En poudres,
En aérosols,
En ovules,
En collyres,
En dentifrices,
Et aux U.S.A., enfin, faisant feu de tout bois, en chewing-gum.

Il est certain que la pénicilline en usage local a connu de très beaux succès à ses débuts et les articles publiés parlaient « d'amélioration spectaculaire ». Et Mac Kenna (47) disait que ce médicament « a l'avantage énorme d'être efficace sans être toxique ».

La pénicilline en usage local, néanmoins, ne guérissait ou n'améliorait pas toutes les affections de la peau, et ses indications furent assez rapidement codifiées ; l'opinion des différents auteurs corroborait et citons à titre d'exemple les indications résumées de l'usage de la pénicilline en applications externes de S. Lapière (41) :

« Les streptococcies cutanées (en portant attention aux eczémas par sensibilisation et aux récidives par résistance de germes).

— Les staphylococcies cutanées (mais les résultats sont décevants dans les sycosis chroniques de la barbe).

— Des affections spirochettosiques des muqueuses.

— Les plaies, ulcérations, ulcères de jambes (avec protection autour de la plaie sinon on risque l'eczéma de sensibilisation).

Ajoutons de nombreuses affections du domaine de l'ophtalmologie et de l'O.R.L. .

Or, très souvent, devant le renom grandissant de la pénicilline et son apparition sous une forme aussi pratique qu'un tube de pommade, elle fut appliquée sur toute atteinte éveillant l'idée d'un microbe chez le médecin ou quasi-systématiquement par le pharmacien qui est volontiers consulté pour ces atteintes externes localisées, sans retentissement général (herpès, mycoses, plaques d'eczéma, acnés, etc.).

Toutes les applications locales de pénicilline ne déterminent pas, fort heureusement, des dermites de contact.

Leur fréquence est variable selon les auteurs :

Goldman (25), sur 350 cas, où l'on usa de pénicilline en applications locales, trouve 16 dermites de contact, ce qui représente un peu plus de 4 %.

Lawrence (39), sur 618 cas, trouve un taux de 11 %.

Pillsburg (62) parle, lui, de 15 %.

Pringle (63) l'estimait de l'ordre de 20 %.

Hoffman (33), lui, donnait 40 %.

Ces chiffres varient donc très sensiblement.

Tzanck (79) dit qu'à l'étranger on les a estimés de l'ordre de 11 à 15 %; il déclare que ces sensibilisations sont en constante et forte progression depuis quelques mois et d'ajouter qu'en 22 mois dans un service de l'Hôpital Saint-Louis il y eut 32 cas par applications locales de pénicilline, ce qui représentait 14,8 % des 215 dermites médicamenteuses vues pendant cette période.

Il nous paraît raisonnable d'adopter la fréquence de Tzanck, c'est-à-dire 11 à 15 %.

DERMITES DE CONTACT

Nous allons étudier en détail les dermites de contact par la pénicilline en usage local et pour cela voyons selon les différentes formes d'emploi de la pénicilline locale quelques observations, soit empruntées à la littérature, soit personnelles; puis nous envisagerons sa clinique.

En pommade

Observations de la consultation de dermatologie et de syphilographie de l'Hôpital Saint-André de Bordeaux.

Jean B..., ajusteur, 43 ans, vient consulter le 14 février 1949; il présente des lésions d'eczéma sur le thorax.

Souffrant d'un furoncle au niveau de l'épaule gauche (a été vacciné pour la fièvre jaune il y a 3 semaines) il s'est appliqué à plusieurs reprises de la pommade à la pénicilline.

On lui indique de cesser la pommade à la pénicilline et on lui prescrit un traitement à la pâte de zinc.

Malade non revu.

Michel B..., coiffeur, vient consulter le 8 novembre 1951. Il y a une dizaine de jours a eu une contusion de la cheville droite sur laquelle il a appliqué de la pommade à la pénicilline. Il présente une eczématisation avec lésions de grattage, au niveau de la malléole interne de la jambe droite. Pas de signe d'infection.

Traitement prescrit : cesser la pommade, crème adoucissante.

Malade non revu.

Gino B...., 41 ans, chauffeur. Vient consulter le 1er septembre 1952. Il a eu à 18 ans une syphilis bien traitée. Actuellement, à la suite d'une petite éruption papulo-vésiculeuse du sillon balano-pré-

putial, il a appliqué de la pommade à la pénicilline qui a été suivie d'œdème avec rougeur du sillon.

Traitement prescrit : cesser la pommade à la pénicilline, lavage au permanganate, talquage.

Revu 8 jours après : B.W. négatif.

8 jours après, lésion en bon état; lavage à l'eau bouillie, talc.

M. X..., étudiant, 25 ans, fut opéré d'un nodule douloureux du pavillon de l'oreille gauche. Après l'intervention, on lui fit des applications de pommade à la pénicilline sur la petite plaie opératoire; ces applications furent répétées. En quelques jours, il développa une dermite importante de tout le visage: il s'agissait manifestement d'une dermite de contact.

On cessa les applications de pommade à la pénicilline; on prescrivit une crème de zinc.

Guérison. Malade non testé.

M. S..., employé, 32 ans, souffrait d'une blépharite ciliaire. Il y appliqua à maintes reprises de la pommade à la pénicilline. En quelques jours, il présenta une réaction d'intolérance, sous-orbitaire de l'œil gauche, avec de l'œdème. Les applications de pommade continuant, cette dermite gagna le pourtour orbitaire et s'étendit bientôt à l'autre œil.

A la consultation, il montrait une réaction notable de toute la partie supérieure du visage, avec un œdème important.

On fit cesser les applications de pommade à la pénicilline. Il lui est prescrit une crème de zinc.

La guérison suivit rapidement et le malade fut alors testé :

Pénicilline G : test positif ++.

Poussières : test douteux +—.

Les tests furent tous négatifs, aux éléments suivants :

Chêne, artichaut, pin, sapin, pollen, oxyde de zinc, caoutchouc, huile vaselinée, vaseline, viande, lait, œufs, haricots, choux, fraises.

Analysons, en la résumant, la longue relation de Goldman (25) : les 13 cas de dermites de contact publiés concernaient pour la majorité des impétigos (tous sauf deux) : pour la plupart, ils affectaient la face et le cou. Ces dermites de contact

avaient sensiblement toutes la même allure : une sévère réaction eczémateuse avec ou sans œdème (rares réactions urticariennes ou maculo-papuleuses).

Ces phénomènes d'intolérance survenaient dans un délai allant de 24 heures à 2 à 3 jours. Les réactions plus tardives étaient souvent précédées de prurit.

Les malades furent testés avec grand soin (épidermo-tests) pour la plupart à la face et chez certains avec répétition des tests.

Ces tests furent faits avec quatre marques différentes de pénicilline, avec pénicillines vieillies, avec des pénicillines riches ou pauvres en éléments G ou K, avec un degré de pureté variable.

Douze personnes sur treize furent testées avec en moyenne 7 tests par personne (une femme de 42 ans eut 11 tests).

Les tests furent concluants, sauf chez deux personnes mais Goldman déclare que si les tests furent négatifs, cliniquement c'était assurément une dermite de contact.

En poudre.

Vickers (81) rapporte le cas d'un sergent de 30 ans qui présentait une plaie de la jambe par accident de motocyclette. Sur cette plaie on va saupoudrer de la poudre de pénicilline du 22 mai au 26 mai 1945. Le blessé est plâtré le 2 juin car on a découvert une petite fracture. Du 2 juin au 5 juillet, en refaisant le plâtre, on s'aperçoit que la plaie ne guérit pas et on continue le poudrage à la pénicilline; le 5 juillet, enfin, la plaie s'aggrave et présente un exsudat séreux et, pour en finir, devant cette extension, on lui fait de la pénicilline intra-musculaire. Les injections sont suivies d'une aggravation évidente : apparition d'une dermite évolutive qui gagne une grande partie de la jambe.

L.C.. Greenfield (28) rapporte un cas de perlèche à la suite d'inhalations de poudre de pénicilline : les commissures sont érodées, fissurées, macérées; ces faits, peu graves en soi, sont

très gênants; l'arrêt de la pénicilline et une crème adoucissante coupent court l'évolution.

En aérosols.

J.C. Urbaitis (80) relate un cas personnel : il utilisait un nébulisateur pulvérisant une solution de pénicilline dont il donne la formule (un sel de pénicilline dans du chlorure de sodium isotonique) pour soigner une laryngite dont il souffrait.

Le matin suivant ses lèvres sont rouges et enflées et plus tard, dans la journée, apparition de fines vésicules avec sensation de brûlure et démangeaisons intenses. Ces faits sont suivis d'une desquamation au troisième jour. L'allure était celle d'une dermatite toxique. Il signale qu'il y avait possibilité d'un œdème angio-neurotique gagnant le pharynx et le larynx s'il avait continué la nébulisation. Il ajoute qu'on pouvait confondre ces symptômes avec ceux de l'infection initiale.

En compresses.

Templeton (76) en publie un cas déjà cité dans le chapitre historique.

Tzanck (79) en publie un exemple simple qu'il illustre d'une photographie : il s'agit d'un eczéma aigu inter-digital avec extension à la main, à la suite d'applications de compresses à la pénicilline sur un eczéma chronique d'un doigt. La malade a été testée.

En tablettes - En pastilles.

R.A. Murray Scott (86) rapporte deux cas : un garçon de 4 ans ½ présente une angine le 13 décembre 1946. Il lui prescrit des pastilles à la pénicilline. Le 15 décembre, le garçon présente un œdème des lèvres et de l'urticaire. On arrête la pénicilline et le lendemain l'urticaire a disparu.

Le père se plaignant de la gorge prend également de la pénicilline buccale et deux jours plus tard il présente un gon-

flement avec épanchement du genou gauche; continuant à prendre de la pénicilline buccale, le genou droit présente les mêmes symptômes. L'arrêt de la pénicilline amène leur disparition en 24 heures.

En collyres

Les relations en sont nombreuses et identiques.

Philips (61); Pringle (63); Benkwith (7), Schultz (65), Simon (71), Selinger (67), etc., en rapportent des cas. Les faits se passent de façon extrêmement simple : l'instillation de collyre à la pénicilline est suivie d'un eczéma palpébral plus ou moins accusé.

A la suite de ces différentes observations, nous pouvons aborder l'étude de la dermite de contact elle-même.

Symptômes.

Où apparaît-elle ? En principe aux lieux d'application de la pommade à la pénicilline. Mais remarquons que des aires ont une sensibilité toute particulière : ce sont la face et le cou; ces aires sont connues pour leur facilité réactionnelle, leur facilité à présenter des phénomènes d'intolérance et Liebman (44) déclare « du fait de la grande valeur sensibilisante de la pénicilline en pommade, on a limité son emploi aux aires corporelles autres que la face ». Goldman (25) dit « que les dermites à la pénicilline chez ceux qui préparent et appliquent de la pénicilline se produisent le plus souvent à la face et spécialement autour des yeux ». Il dit par ailleurs « quoique la pénicilline fut utilisée en pommade sur tout le corps, dans la bouche, et même dans le vagin, les lésions de la face paraissent tout spécialement susceptibles d'amener des réactions bien que les lésions de cette zone ne fussent pas les plus fréquemment rencontrées et traitées ». En effet, dans sa publication sur 350 traitements à la pénicilline locale, il y eut 16 réactions d'intolérance, soit 4,28 %; or, 40 traitements concernaient des lésions de la face (impétigo) et 12 réagirent, ce qui fait 30 %.

Notons parfois des dermites à distance (transport possible et vraisemblable de pénicilline tout spécialement chez ceux qui la manipulent) ou le réveil de vieilles dermites (notion de « mémoire cellulaire ») et ceci bien souvent chez ceux ayant présenté des mycoses cutanées.

Quels sont les délais d'apparition ? Le plus souvent ils sont courts : dans les cas cités par Goldman (25), apparition de la dermite de 24 heures à 2 ou 3 jours après le contact (dans un cas au neuvième jour).

Pour Hoffman (33) le délai est de 6 à 10 jours. Mais dans la règle, elles ne tardent guère : de 24 heures à 3 jours.

Quel est l'aspect habituel de la dermite de contact ? C'est l'aspect banal de l'eczéma réactionnel, aigu, rapide, l'aspect le plus courant de l'intolérance cutanée.

Parfois il peut n'y avoir qu'un érythème avec prurit ou bien une forme plus grave avec œdème notable et généralisation de l'eczéma ou de l'érythème. Certains auteurs parlent d'urticaire occasionnelle (Goldman) (25), et Mollinedo (54) annonce : « que les accidents cutanés les plus fréquemment observés après emploi de la pommade à la pénicilline sont l'urticaire. Il ajoute que si elle est généralisée, cette manifestation cutanée peut s'accompagner d'œdème labial, palpébral ou digital ainsi que d'arthralgies ». Or, cette constatation nous paraît rare, l'eczéma étant la manifestation de la pénicilline locale et l'urticaire la réaction cutanée de la pénicilline intra-musculaire.

Les phénomènes généraux genre œdème sont rencontrés, quant aux arthralgies, bien rares, elles sont par contre classiques dans les accidents de la pénicilline intra-musculaire (sans sensibilisation cutanée préalable).

Signalons pourtant l'observation de Vogel qui relate une urticaire géante généralisée après application d'une crème à la pénicilline, avec des phénomènes pulmonaires et de la tachycardie. C'est la seule relation de cet ordre que nous ayons trouvée.

Comment faire le diagnostic d'une dermite de contact ? Son aspect clinique n'est pas spécifique. Il faut faire un interroga-

toire systématique; le patient ne reliant peut-être pas la réaction et l'application d'une pommade à la pénicilline, pénicilline dont l'inocuité est une conviction à la fois répandue chez le médecin et le malade. Il faut, selon Tzanck, agir comme un « juge d'instruction », demander la collaboration du patient; faire « l'historique de la dermatose » (A. Marin) (48). Et puis on a recours à la méthode des tests :

« Quels sont les tests valables pour une sensibilisation à la pénicilline ? » demande un médecin américain dans le chapitre « Queries and answers » (questions et réponses) du « J.A.M.A. » du 3 janvier 1948; la réponse est la suivante :

1° Dermite de contact chez les « manipulateurs » et chez les « usagers de pénicilline locale ». Chez eux faire un patch-test (épidermo-réaction) qui doit montrer une réaction eczémateuse et le diagnostic est alors valable (Friedlander) (21).

2° Pour l'urticaire, faire la cuti et l'intra-dermo-réaction.

3° Réactions du type « Sérum Sickness » (maladie du sérum) il n'y a pas de test cutané valable.

Gautard (23) les tient pour très importants; il accorde une seule valeur diagnostique à l'épidermo-réaction; il estime la cuti-réaction inférieure à l'intradermo-réaction à qui il accorde une valeur pronostique de premier ordre « le moyen le plus simple et le plus sûr ». Et Tzanck (79) insiste sur la valeur pronostique de l'intradermo-réaction « qui se rapproche au maximum d'une injection intra-musculaire ».

Et pourtant les tests ne font pas l'unanimité : si nous écartons la sujétion due à leur nombre (dans les cas cités par Goldman une femme eut 11 tests), la nécessité d'employer des concentrations différentes « tout test épidermique perd donc de sa valeur s'il n'est pas recherché à des concentrations différentes (W. Gahlen) (22) nous voyons que des auteurs sont dubitatifs quant à leur valeur propre « les patch-tests dont la valeur a été surestimée et qui, tout au plus, constituent un argument de présomption » (A. Marin) (48), etc., mais ces oppositions mettent en doute la valeur des tests en dermatologie.

Donc, sans les suivre aveuglément, la présomption clinique plus les tests positifs emportent la conviction.

Ces tests sont à faire à des concentrations de pénicilline variables selon les auteurs, avec des pénicillines de compositions et de marques différentes, électivement avec les excipients et le produit actif, avec d'autres médications intervenues éventuellement (en pratique : d'une façon plus rapide et plus facile le simple contact avec la substance incriminée est bien susceptible d'aider).

Donc, quant au diagnostic, si nous nous résumons : un esprit clinique méthodique suffit bien souvent et si on veut approcher de la certitude, utiliser alors l'épidermo-réaction avec différents éléments, et des concentrations variées.

Pronostic de la dermatite de contact.

En lui-même il est très bon : « la dermatite de contact est une affection qui guérit spontanément si, et seulement si la peau n'est plus soumise à l'influence déclenchante » (R.L. Sutton Jr) (73).

Il suffit donc d'arrêter la pommade à la pénicilline et d'ajouter une pâte adoucissante ou des compresses froides à l'acide borique.

Mais ce pronostic change si on envisage une éventuelle cure de pénicilline parentérale ; nous allons voir que l'extension de la sensibilisation cutanée détermine des accidents, mais surtout qu'elle oblige à arrêter la pénicilline.

DIFFUSION DE L'INTOLERANCE CUTANÉE

Dans ce paragraphe, nous nous proposons de montrer que ceux qui ont eu des phénomènes d'intolérance cutanée, lors d'un traitement par pénicilline en application externe, sont susceptibles, à l'occasion d'un traitement par pénicilline en injections, de présenter des réactions telles que la pénicilline doit être le plus souvent interrompue.

Nous allons relater quelques observations relatives à ces données, puis nous envisagerons l'étude clinique de ces accidents.

Observation due à l'obligeance du Docteur LEONARD
que nous remercions vivement.

M. X..., 37 ans, souffrant de troubles du rhino-pharynx, reçoit des aérosols de pénicilline à raison d'une séance de 250.000 unités tous les deux jours, du 11 décembre au lundi 20 décembre 1948, soit 4 séances.

A la fin de la quatrième séance, il ressent un certain état de malaise avec une légère toux, et la région sous-narinaire est irritée, rouge, « comme lors d'un rhume ».

Le lundi 20, devant cette irritation sous-narinaire, un médecin O.R.L. pense à un impétigo et prescrit de la pommade à la pénicilline. Dès le mardi 21 la rougeur sous-narinaire s'est accentuée; elle s'étend et suinte. Il présente une légère fébricule, il s'alite et on applique alors de la pommade à la pénicilline sur toute la face.

Le mercredi 22, devant l'exacerbation des lésions faciales, on lui fait des injections intra-musculaires de pénicilline retard et on y ajoute des pulvérisations et des lotions à la pénicilline; dans la journée, la fièvre devient intense; les lésions cutanées flambent, deviennent croûteuses et s'étendent au nez, aux joues, au cou.

Le jeudi 23, il présente sur tout le corps un érythème typique, prurigineux (à noter que seule est épargnée une bande autour du ventre correspondant à sa ceinture de pyjama), sa face est très œdématiée, la température est à 40°, il délire; le vendredi 24, les phénomènes sont identiques avec, en plus, une réaction buccale. Le malade est prostré. Devant ces faits inquiétants, la pénicilline intramusculaire est alors faite toutes les 3 heures. Les choses vont de mal en pis et la famille, sérieusement alarmée, fait appel au Professeur Joulia qui voit le malade le 25 décembre au matin avec les mêmes signes cutanés et généraux. Il fait cesser la pénicilline, ordonne une crème adoucissante et des désensibilisants.

En 48 heures, l'œdème disparaît, l'état s'améliore et une semaine plus tard le patient est guéri.

A noter que pendant la semaine, il a présenté une desquamation de tout le corps.

Si nous résumons les faits, nous voyons qu'on a « sommé » les applications locales (l'irritation sous-narinaire est due à la projection sur cette aire cutanée des aérosols, qu'on peut assimiler, pour cette partie, à l'application d'une solution) le diagnostic n'étant pas fait on redouble de pommade (qui, selon une statistique se révèle beaucoup plus sensibilisante que les collyres et les solutions) à ce moment on fait de la pénicilline par voie parentérale et dès le lendemain, apparition de signes cutanés particuliers : érythème généralisé, œdème monstrueux de la face; et apparition de signes généraux : température élevée, délire avec adynamie.

Donc : à des phénomènes d'intolérance après application locale succèdent, lors d'injections, de nouveaux phénomènes cutanés plus des signes généraux, les uns et les autres également inquiétants.

Cette observation a une valeur quasi-expérimentale : nous voyons les accidents provoqués par un traitement général, accidents imputables à une diffusion de l'intolérance cutanée.

La pénicilline parentérale n'a été faite que par non-reconnaissance de l'étiologie de la dermite de contact de la face.

L'arrêt de la pénicilline a stoppé toutes ces manifestations qu'elle avait créées elle-même.

Voyons alors ce qui se passe quand, après une intolérance par application locale, il faut faire de la pénicilline par voie générale pour une affection grave où triomphe habituellement la pénicilline.

Mme Lapine (42) nous le dit : « Un an après avoir traité un homme par de la pommade à la pénicilline, il faut lui faire de la pénicilline intra-musculaire pour une pneumonie. De suite il présente des réactions qui obligent à stopper la pénicilline; 8 jours après, en voulant refaire de la pénicilline devant la gravité de l'infection, les mêmes réactions obligent à renoncer définitivement à la pénicilline ». Mme Lapine d'ajouter alors que, bien que d'autres thérapeutiques fussent entreprises : « le malade n'est pas encore guéri complètement de sa pneumonie ».

Une remarque s'impose : elle n'a pas précisé si l'application locale avait déterminé une réaction, mais disons de suite que la sensibilisation cutanée n'a pas besoin de s'extérioriser, elle peut être latente et ne pas franchir le « seuil » (Tzanck).

Et ainsi nous avons fait le tour de la question : une extension de la sensibilisation cutanée oblige à renoncer à la pénicilline pour une grave affection, où aurait triomphé la pénicilline et pour laquelle on aurait dû la réserver.

Tirons d'autres exemples de la littérature :

Observation empruntée à Templeton, Lunsford, Allington (76) : « Nous avons eu à traiter un de nos collègues pour une folliculite et dermite de la barbe. Nous lui avons prescrit une solution de pénicilline à raison de 500 unités au centimètre cube. En moins de douze heures, il y eut une violente exacerbation de sa dermite de la face. Cette exacerbation dura environ une semaine, après quoi, une épidermo-réaction montra une réaction faiblement positive.

La dermite de la face avait complètement disparu quand deux mois plus tard il reçut la pénicilline en injection intra-musculaire pour une affection dentaire.

En moins de douze heures on assista à un retour sévère de la dermatite de la face; et en moins d'un autre jour, se développait une éruption érythémato-urticarienne prurigineuse et généralisée ».

Les faits sont également explicites.

Mendell et Prose (52) citent deux cas : après que la pommade à la pénicilline eut déterminé des phénomènes d'intolérance, ils durent stopper la pénicilline parentérale dès la quatrième injection à cause d'un érythème généralisé avec prurit dans le premier cas, et à cause de brûlures et érythème généralisé dans le second.

Meara (51) lui, eut un malade qui présenta une forte eczématisation après une application de crème à la pénicilline puis qui constitua en trente-six heures, une éruption maculo-papuleuse du tronc après usage de pénicilline parentérale.

Kolodny et Denhoff (38) détaillent deux cas où les malades avec des mycoses des mains et du creux poplité présentent des réactions eczémateuses lors d'application locale de pénicilline puis des phénomènes d'intolérance lors de la pénicilline en injections : un œdème important de la face qui disparaît avec l'arrêt de la pénicilline et revient avec elle dans le premier cas; et dans le deuxième cas un rash érythémateux avec une vésiculation fine sur une grande partie du corps accompagné d'un prurit généralisé et d'une réaction eczémateuse typique au niveau des anciennes lésions de dermite, phénomènes qui, également, cessent avec l'arrêt de la pénicilline et reviennent sous forme d'une urticaire géante avec prurit sérieux dès qu'on veut reprendre l'antibiotique.

Haswell (29) cite trois cas où l'application de pénicilline locale fut suivie de réactions notables lors d'injection intramusculaire de pénicilline.

Or, si dans le premier cas, la pénicilline locale ne fit pas de réactions d'intolérance, il y en eut dans les trois autres cas. Mais Haswell déclare que ces intolérances étaient dues à la cire lanett, les tests à la pénicilline étant négatifs (ce qui, selon Goldman et d'autres auteurs, n'écarte pas la « culpabilité »

de la pénicilline de façon catégorique) la recherche d'anticorps étant également négative (cette recherche ne s'est révélée positive qu'exceptionnellement). Haswell déclare donc que la pénicilline locale ne saurait être mise en cause et que les phénomènes d'intolérance sont du type maladie du sérum (ce qui n'écarte pas obligatoirement la sensibilisation cutanée).

Tzanck (29) cite trois cas d'intolérance en « 2 temps », dont deux chez des femmes syphilitiques traitées à la pénicilline pour cette affection : il fallut arrêter la pénicilline.

Or, chez ces différents auteurs (Tzanck excepté) la notion de sensibilisation par l'application locale de pénicilline n'est : ou pas soulignée, ou omise, ou non perçue ou niée.

Quelques auteurs demandent pourtant la prudence dans l'emploi de la pénicilline locale (Canizares) (11). Cormia (14) souhaite qu'un test précède le traitement. Lamb (40) lui, veut une enquête et au besoin une désensibilisation. Templeton (76) commentant son observation (citée) et étudiant celle de Kolodny (citée) devant les réactions à la pénicilline intra-musculaire demande de ne pas appliquer de pénicilline sur certaines dermatoses exsudatives.

Gottschlak et Weiss (27) eux, nient que la sensibilisation épidermique s'étende au derme; mais Morginson (56) qui les cite, cite en opposition Cormia (14) qui rapporte le cas d'une réaction urticarienne sévère avec œdème de Quincke étendu à un œdème pulmonaire, qui commença vingt-quatre heures après une application locale de pommade à la pénicilline chez un soldat qui, dans les mois précédents, avait déjà reçu deux fois de la pénicilline.

En bref, à travers ces différents avis, relativement opposés, certains niant cette combinaison des deux sensibilisations épidermique et dermique, d'autres la percevant mais semblant la tenir pour relative, il faut arriver à Tzanck pour voir imprimer le mot « danger » et le renoncement dans son service de l'emploi local de pénicilline.

Voyons la clinique de ces accidents provoqués par un trai-

tement général, imputables à une diffusion de l'intolérance cutanée.

Symptômes. Conditions d'apparition

Les faits demandent deux temps :

1° Un temps cutané par application de la pénicilline locale. Nous répétons, qu'il n'est pas nécessaire qu'à la suite de ces applications il y ait une réaction d'intolérance, nous avons déjà parlé de « seuil » et cette restriction fait que tout sujet ayant reçu de la pénicilline en applications externes peut être sensibilisé pour des injections futures.

2° Lors d'un traitement parentéral, les accidents se déclenchent. Le traitement parentéral peut suivre ou n'être fait que longtemps après le traitement local. Morginson dit que : « la sensibilité à la pénicilline peut être très courte ou de longue durée, on peut même penser qu'elle devient permanente ».

Quels en sont les signes ?

Ils sont cutanés : (et ceci de façon constante) et d'ordre général (et sont alors plus variables).

Tzanck et Gautard (cités) les séparent nettement de ceux observés lors d'intolérance par traitement parentéral; ceux-ci variables, ont également des manifestations cutanées (dont l'urticaire paraît être le stigmate le plus constant) et des réactions d'ordre général (les plus caractéristiques étant les réactions type maladie du sérum). Urticaire et réactions type maladie du sérum s'ils sont typiques ne sont d'ailleurs pas les seules manifestations à la pénicilline parentérale.

Au point de vue cutané le type en est réalisé par une réaction eczémateuse, soit localisée aux aires où on avait jadis appliqué de la pénicilline, soit plus étendue (et tout spécialement à la face, au cou, aux orifices cutanéo-muqueux), soit généralisée.

D'autres manifestations cutanées peuvent se rencontrer :

érythème et prurit ; œdème et urticaire ; éruptions maculo-papuleuses, et même jusqu'à l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse.

Au point de vue général : de la température quasi constante, des malaises, de la dypsnée, des shocks.

En nous résumant : les injections parentérales sont suivies d'une réaction eczémateuse plus ou moins étendue avec température souvent élevée et malaises sérieux.

Pourtant des manifestations genre œdème urticaire, et genre réactions sériques peuvent, néanmoins, se voir. D'où si « eczématisation, signes généraux » sont rencontrés le plus souvent, on ne peut cependant séparer de façon absolue les réactions en « 2 temps » (diffusion de l'intolérance cutanée) des réactions de la pénicilline à la seule voie générale. Et cette diversion de la classification de Tzanck et Gautard (cités) permet de maintenir sous la rubrique « pénicilline en application externe » les aérosols, et la pénicilline buccale dont les accidents urticariens, œdème angio-neurotique, arthralgies, s'apparenteraient plutôt aux accidents de la pénicilline parentérale qu'aux accidents par applications locales suivies de pénicilline intra-musculaire.

Comment reconnaître la « responsabilité » de la pénicilline

La relation de cause à effet est beaucoup plus vite faite, « post hoc ergo propter hoc », la réaction suit l'injection de pénicilline et les manifestations, sans être spécifiques, ont un cachet tel qu'il paraît souvent difficile de les considérer comme dues à l'affection initiale.

Quant à la notion d'application cutanée antérieure elle peut avoir été oubliée, ou bien le rapport n'est pas fait. De plus nous avons déjà parlé de « sensibilisation occulte », de « seuil ».

Quel est le pronostic ?

Dans la majorité des cas, dans tous ceux que nous avons cités, il fallut interrompre la pénicilline définitivement (sa reprise était immédiatement suivie des mêmes manifestations).

Les phénomènes généraux et cutanés, livrés à eux-mêmes après l'arrêt de l'antibiotique, sont sans gravité et guérissent seuls (à noter que les anti-histaminiques le plus souvent efficaces dans les phénomènes d'intolérance à la pénicilline générale n'influencent guère les accidents qui nous intéressent (Tzanck).

Cette bénignité relative des phénomènes d'intolérance est d'un faible réconfort devant la suppression obligée de la pénicilline au cours d'une grave affection et il faut alors sur le champ envisager une autre thérapeutique. D'autres antibiotiques puissants ont heureusement fait leur apparition mais si nous prenons l'exemple de la syphilis (éventualité rencontrée dans deux des trois observations de Tzanck) alors que la pénicilline représentait une thérapeutique autrement brève et aussi efficace, il faut revenir aux anciens produits, l'arsenic, le bismuth, le mercure, efficaces certes, mais avec des années de sujétion. Cet exemple fait toucher du doigt ce que représente, pour certains, la perte de la pénicilline.

On peut se poser la question de savoir si cette sensibilisation durera longtemps.

Nous avons déjà dit que Morginson estimait « qu'on pouvait même penser qu'elle devient permanente ».

Les tests cutanés pourraient théoriquement donner la réponse mais Sulzberger (77) et Baer estiment « que les tests cutanés sont souvent des indications sans valeur pour montrer la tolérance du malade à une administration ultérieure du produit en cause ».

Existe-t-il des moyens de désensibilisation ?

Il est bien évident qu'il ne peut être question d'envisager la désensibilisation lors d'une méningococcie ou d'une pneumonie pas plus que de tester ces malades; mais pour un syphilitique on peut l'envisager. Quels en sont les moyens et les résultats ?

Citons Johnston (37) dont la sensibilisation répond aux

données étudiées dans le chapitre : il demande s'il est désensibilisable : ayant eu des traitements à la pénicilline à plusieurs reprises, il souffre depuis d'une dermite des pieds, jambes, bras, mains, face et chaque fois qu'il touche de la pénicilline (ce qui arrive fréquemment dans sa clientèle) sa dermite étendue s'exacerbe. Il a essayé en vain une pommage protectrice et des gants.

La réponse est faite par « Competent authorities » :

« La chose est théoriquement possible, mais le résultat final peut être aléatoire surtout si votre degré de sensibilisation est tout spécialement élevé... ».

Les doses et la technique indiquées demandent un temps assez long et en conclusion, en prévision d'un échec, il est indiqué une pommade à la pyribenzamine, à utiliser avant et après usage de pénicilline.

On voit aux restrictions accumulées au début de la réponse ainsi qu'à la conclusion prévoyante que la désensibilisation «est théoriquement possible » mais que les échecs doivent se rencontrer souvent.

Ce qui confirme l'opinion de Pasteur Vallery-Radot (59), sur un plan plus général, dans sa conclusion sur les résultats des méthodes de désensibilisation.

ESSAI DE PATHOGÉNIE

Nous allons passer en revue les différents éléments entrant en jeu dans ces phénomènes d'intolérance causés par la pénicilline locale.

Des hypothèses ont déjà été admises, nous ne ferons que les exposer : les Américains ont l'habitude de demander à ceux qui émettent des opinions « What's your evidence ?» (Quelles sont vos preuves ?). Nous ne pourrions en donner. La plupart des questions sera donc sans réponse; il paraît bien difficile de parler de façon ferme pour ce qui touche à l'allergie et Tzanck a pu dire « Nous ne savons peut-être pas ce qu'est l'allergie mais nous savons qu'elle existe ».

Les accidents peuvent être imputables au produit (qui pour nous comprend : un excipient, un principe actif, des impuretés) ou bien imputables au terrain.

LE PRODUIT

La pommade en tant qu'excipient. Les tests ont démontré que cette éventualité se rencontrait parfois; de même qu'avec l'antiseptique adjoint à la pommade dans certaines préparations : le chlorocrésol prôné par Hellier (31) se révèle l'élément nocif dans une observation de Meara : vérification élective par test. Mais l'excipient ne saurait guère entrer dans la fréquence des irritations locales : Hoffman (33) dit avoir eu des résultats supérieurs dans le traitement des pyodermites par de la pénicilline dans une solution isotonique de chlorure de sodium. Or, en quatre à cinq jours, ces malades présentèrent des irritations locales dans une proportion de 40 %. On ne peut encore accuser une solution isotonique de chlorure de sodium. Cette

statistique très élevée est bien à mettre au passif de la pénicilline (principe actif ou impuretés).

Les impuretés. Qui est responsable des réactions ? Le principe actif ou les impuretés issues du milieu de culture ?

Cette question a été souvent posée que ce soit dans la genèse des accidents par injections parentérales ou dans celle des accidents par applications locales.

— Davis (16), Barker (4) et Lyons (46) argumentent en faveur des impuretés.

Pyle et Rattner (64), Kolodny et Denhoff (38) penchent eux, pour le principe actif.

— Goldman (25) reste dans l'expectative : « bien que Pyle et Rattner montrèrent que la pénicilline cristalline « pure » pouvait causer des dermites et que Silver prouva que la pénicilline « impure » agissait de même, nos cas révélèrent différentes sortes de probabilité ».

Disons que cette question sera définitivement réglée le jour où l'on aura réalisé la synthèse de la pénicilline (En 1947 après cinq ans de recherches, Vincent du Vigneaud (55) et ses collaborateurs auraient réalisé cette synthèse ?).

La pénicilline est-elle toxique ? Elle n'est pas directement toxique aux concentrations thérapeutiques, la marge est énorme (chez la souris la dose toxique est 61 fois la dose utile) et Abaza (1) dit que : « des malades atteints d'endocardites subaiguës malignes avec des doses journalières supérieures à 20 millions d'unités ont reçu ainsi des milliards d'unités sans inconvénients ». La question est entendue et la réputation de la pénicilline dans cette voie a été mille fois prouvée (Mais avec une restriction : celle de la toxicité directe de la pénicilline sur le système nerveux central, expériences de Walker et Johnson (84), articles de Neymann-Heilbrunn (57).

Nous venons de montrer que l'excipient n'intervient qu'accidentellement dans les phénomènes de sensibilisation, que les impuretés peuvent intervenir mais sans être l'élément déterminant et fidèle, que la pénicilline n'est pas toxique et que par conséquent le principe actif paraît à incriminer.

Comment interviendrait-il ? En tant qu'antigène. Les antigènes mycosiques sont une réalité maintes fois vérifiée, leur rôle antigénique n'a plus à être prouvé.

Or, dans de nombreux commentaires sur les réactions à la pénicilline les différents auteurs, sans donner parfois de vérifications aussi simples qu'évidentes, rappellant la source de la pénicilline, admettent comme une certitude que cette nature mycosique est une explication très logique de la valeur antigénique de la pénicilline.

— Morginson (56) déclare : « La pénicilline commerciale ou cristallisée a des propriétés antigéniques et allergiques bien définies ».

— Templeton (76), rappelant la source de l'antibiotique trouve logique que celui-ci se comporte comme les mycètes dont la valeur allergique est connue.

Ce rôle antigénique est démontré dans la mesure où les tests à la pénicilline sont positifs : que ce soit l'épidermo-réaction, l'intradermo-réaction, ou l'épreuve de transfert passif de Prausnitz-Kustner (qui a pu être positive dans certains cas et qui constitue la preuve la plus irréfutable de l'existence d'un conflit antigène-anticorps. Creep (15), Irwin (34) ou encore l'épreuve des précipitines (chez des sujets sensibilisés, on a pu mettre parfois en évidence l'existence de précipitines sériques vis-à-vis de solutions de pénicilline).

Signalons, en outre, que la mère peut avoir sensibilisé son enfant : Hevel-Nichols et Heilman (32) ont démontré le passage de la pénicilline à travers le placenta. Il est de même possible également que les anticorps maternels aient franchi la barrière placentaire.

Pourtant dans certains cas, des sujets manifestement sensibilisés à la pénicilline donnent avec les différents tests à cette pénicilline, des réactions négatives. Il paraît vraisemblable d'admettre alors que l'antigène responsable n'est pas directement la pénicilline elle-même mais un complexe « pénicilline-protéines du sérum ». La pénicilline jouant alors le rôle d'haptène et citons à l'appui de cette opinion celle de Chow et Mc

Keel, qui disent : «... que la pénicilline cristallisée (forme la plus pure qui donne également des réactions) se combinant avec les albumines humaines, le complexe « pénicilline-albumines » serait antigénique, la pénicilline jouant le rôle de l'haptène ».

Opinion analogue chez Bosco (10) et Albertoni qui, dans une étude par intradermo-réactions chez les sujets atteints de mycose et chez d'autres traités par de la pénicilline, après des tests électifs et étudiant le mécanisme de l'action sensibilisatrice de la pénicilline, arrivent à la conclusion que, conformément aux lois de la dermatologie, la pénicilline agissant comme antigène joue le rôle de l'haptène.

LE TERRAIN

Si nous suivons Shaw (68) (cité par Suckeki) avant de traiter par la pénicilline, il faut s'enquérir des points suivants :

1° En a-t-il déjà eu ?

2° A-t-il manifesté des réactions allergiques ? (Asthme, migraine, eczéma, etc.).

3° A-t-il présenté ou a-t-il une infection mycosique ?

— La deuxième question a trait à « l'allergic man ». La pénicilline, produit allergisant peut plus qu'une autre médication créer des réactions d'intolérance sur ces terrains « susceptibles » : rien là que de très logique.

— La troisième question touche ceux qui ont ou ont eu des mycoses; la plupart des auteurs ont souvent signalé des mycoses soit anciennes soit évolutives chez ceux qui réagissaient à la pénicilline.

Nous introduisons ici la notion d'une « sensibilisation croisée », d'une « sensibilisation de groupe », d'un conflit entre anticorps (créés par des antigènes mycosiques antérieurs) et antigènes de la pénicilline communs aux différents mycètes. Pardo et Gonzales (58) soignant des mycoses cutanées par pénicilline intradermique ou sous-cutanée concluent que la

pénicilline agirait comme un antigène réveillant une défense élective contre l'infection mycosique.

Et écartons l'idée d'une sensibilité spécifique en citant Jadassohn (36) qui a prouvé que les champignons pathogènes ont un facteur antigénique commun en plus de leurs antigènes spécifiques. Ce qui ferait que, quel que soit le champignon contaminateur, le malade traité à la pénicilline réagirait.

Cette « sensibilisation croisée » expliquerait les sensibilisations dites primitives à la pénicilline : « ... 0,95 % des patients sans avoir eu de rapports antérieurs avec la pénicilline, ont des épidermo-réactions à la pénicilline positives. Si l'on croit les lois de l'allergie en dermatologie, cela veut dire qu'une proportion réduite du public a été sensibilisée par une mycose précédente et peut réagir à la pénicilline à sa première application cutanée ». Cohen (13).

Les auteurs sont nombreux qui ont insisté sur cette sensibilisation mycosique :

— Le pourcentage des tests est toujours bien plus important selon Storch (74).

— Derzavis (17) estime que la pénicilline amène une exacerbation toute particulière de ces lésions.

— Gordon (26) l'explique ainsi : « la fréquence des « athletic-foot » dans une large portion de la population peut aisément expliquer la sensibilisation si répandue, quasi générale, aux antigènes mycosiques ».

— Flamand, dans le livre que Fleming (19) consacre à la pénicilline, signale que 5 % des sujets ayant consulté à la clinique d'allergie de l'hôpital Sainte-Marie de Londres, présentaient des intradermo-réactions positives avec des extraits de spores de champignons microscopiques.

— Ces sujets aux réactions rapides ont des mycoses ou en ont eu, tel le malade traité dans le service du Professeur Broustet, de l'hôpital du Tondu de Bordeaux : un homme de 50 ans, présentant une aortite syphilitique fut traité par la pénicilline (P.A.M.). Très tôt, il présenta une réaction érythémato-squameuse, non suintante, atteignant l'abdomen, les fes-

ses et le périné, en forme de slip. Or, il présentait des lésions anciennes des plis inguinaux de nature mycosique (érythrasma).

Donc, ce malade sans antécédents allergiques avérés (pas de sensibilité vis-à-vis des anesthésiques locaux (la P.A.M. contient de la procaïne) mais qui a présenté une mycose, accuse des phénomènes de sensibilisation dès les premières injections de pénicilline.

— La contamination mycosique n'est pas obligatoirement cutanée : les spores peuvent avoir été inhalées : dans un hôpital de l'armée de l'air américaine à San Antonio, Bieberdorf et Hampton (8), dans une étude qui dura douze mois, recueillirent avec un matériel approprié les poussières qui flottaient dans les salles; or, 12,28 % des malades du service d'allergie réagirent positivement aux tests faits avec les extraits de ces poussières.

— La contamination peut se faire également par l'ingestion d'aliments riches en moisissures mycosiques tel le fromage de Roquefort et rapportons cette ultime observation, bien suggestive, de Jensen (36) :

Il a soigné un homme pour une infection à pyogènes de l'œil par des instillations de pénicilline suivies de réactions, par de la pommade à la pénicilline suivie également de réactions. La pénicilline en injections intra-musculaires amène un rash sévère sur tout le corps.

Deux mois plus tard, le patient mange du fromage de Roquefort : l'ingestion est suivie du même rash. Jensen s'inquiète de la relation entre le pénicillium de la pénicilline et le pénicillium des moisissures du Roquefort.

Donc, cette « sensibilisation croisée » avec les champignons premiers contaminateurs, contaminateurs fréquents et variés dans leurs modes, expliquent d'une façon satisfaisante, les réactions immédiates de la pénicilline. Mais certains vont plus loin et estiment que tous les phénomènes d'intolérance à la pénicilline sont le fait d'une sensibilisation croisée, ces phénomènes d'intolérance à la pénicilline, rares, étant largement dépassés par la fréquence des sujets sensibilisés aux mycoses.

Cette opinion dénie à la pénicilline sa valeur antigénique propre et la clinique des faits tend bien à montrer que la pénicilline « se réserve » par son potentiel allergique une « sensibilisation pure » mais qui demande la répétition de l'antibiotique, ceci vraisemblablement par injections mais tout spécialement par des applications cutanées.

— Disons, avec Abaza (1), que cette sensibilisation à la pénicilline dans la mesure où il y a formation d'anticorps anti-pénicilliniques spécifiques risque d'être longue sinon permanente, mais que par contre, il est possible d'expliquer certains illogismes allergiques apparents (sensibilisation vérifiée qui ne se renouvelle plus lors d'une nouvelle cure), par une sensibilisation discrète d'un mécanisme différent (Haptènes ?).

Pour clore ce chapitre d'essai pathogénique nous nous résumerons ainsi :

— Que le « principe actif » paraît bien être l'élément « coupable ».

— Que la nature mycosique de la pénicilline explique son pouvoir allergisant, que celui-ci est d'autant plus manifeste que le patient a eu ou présente une infection mycosique.

CONSÉQUENCES PRATIQUES

En nous inspirant du travail récent d'Abaza (1) et en prenant des exemples théoriques mais concrets, voyons ce que nous pouvons faire et ce qu'il faut penser devant ces réactions d'intolérance à la pénicilline, « le plus important et le plus sûr des antibiotiques ».

Envisageons séparément notre conduite :
— Lors de la venue des accidents.
— En prévention de leur répétition.

1° **Si les accidents sont survenus,** soit que la sensibilisation cutanée préalable ait été méconnue (eczéma réactionnel dont la signification n'a pas été comprise; sensibilité occulte, le seuil clinique n'ayant pas été franchi...), devant un malade aux réactions à la fois cutanées et générales (type eczéma généralisé avec forte fièvre et malaises sérieux). Que faire ?

Nous avons déjà dit que ces accidents sont le plus souvent bénins si on cesse la pénicilline. S'ils sont bénins, ils n'en sont pas moins gênants, certains revêtant une certaine gravité et il faut envisager une action thérapeutique :

— Les phénomènes locaux : une pâte à l'eau, des compresses d'eau boriquée froide. Rien de plus. Pas d'action thérapeutique, qui pourrait être agressive par elle-même, à envisager.

— Les phénomènes généraux : nous avons le choix :

a) Les antihistaminiques de synthèse; ils sont nombreux et rappelons la réserve faite par Tzanck sur leur faible ou non activité dans les manifestations qui nous intéressent, à savoir l'extension d'une intolérance cutanée lors de pénicillothérapie parentérale.

b) Le P.A.S. à petites doses (4 à 6 grammes par jour en quatre prises) serait actif.

c) L'autohémothérapie avec des injections intra-veineuses de désensibilisants généraux (hyposulfite de soude, sels de calcium, déhydrocholate de soude).

d) Les perfusions intra-veineuses de procaïne à la manière américaine. Notons que cette thérapeutique est surtout valable lors d'accidents genre maladie du sérum (une à deux fois par vingt-quatre heures 50 cgr. de procaïne dans 500 cc. de sérum glucosé perfusé lentement).

2° **S'il faut faire** à tout prix un traitement énergique à la pénicilline pour un cas grave chez les sujets allergiques ?

L'avènement d'autres antibiotiques, également efficaces est une planche de salut, mais si nous admettons qu'à la culture le germe ne soit sensible qu'à la pénicilline nous pouvons choisir entre :

— a) L'emploi comme solvant de solutions d'antihistaminiques de synthèse; le mélange étant préparé extemporanément ou à l'avance avec des spécialités américaines pénicilline à l'Histadyl (72), ou au Décaprin (45).

Mais le pourcentage des réactions à la pénicilline est faible et les antihistaminiques de synthèse ont à leur passif des sensibilisations propres. D'où on réservera cette éventualité thérapeutique chez les allergiques avérés à la pénicilline.

— b) Des auteurs ont mis au point des pénicillines non allergissantes. Mentionnons la pénicilline O 49 (69) (allyl-mercapto-méthyl pénicilline) ou la Compénamine (sels de pénicilline du N-méthyl 1-2 diphényl 2- hydroéthyl-amine). Ces pénicillines ont donné un pourcentage de réactions inférieur à celui de la pénicilline G. Elles ont pu être injectées sans inconvénients à des sujets allergiques à la pénicilline G.

Mais l'inverse a été vu, à savoir que ces pénicillines nouvelles ont créé des intolérances chez des sujets tolérant la pénicilline G.

D'où, quand elles parviendront en France, il faudra les

réserver à des sujets intolérants à la pénicilline G et vérifier par des tets cutanés, leur tolérance.

A titre d'indications, précisons les deux tests cutanés essentiels :

L'épidermo-réaction (Patch-test) : on peut employer une solution de pénicilline avec 500 ou 2.000 unités par centimètre cube d'eau distillée ou de la poudre de pénicilline, ou de l'onguent pénicillinique (avec la pommade ou l'onguent à la pénicilline, en plus du test global, il faut faire un test avec la pénicilline en solution physiologique et un autre avec la pommade ou l'onguent seul). Le patch-test est positif 24 à 48 heures plus tard sous forme d'une réaction érythémateuse ou érythémato-vésiculeuse.

L'intradermo-réaction : on injecte habituellement 1/10e de centimètre cube d'une solution avec 1.000 à 2.000 unités de pénicilline par centimètre cube d'eau distillée :

Ou bien la réponse, précoce, survient quinze minutes environ après l'injection, persiste vingt-quatre heures, et se présente sous forme d'une réaction type urticaire.

Ou bien la réponse, tardive, arrive vers la quarante-huitième heure, persiste quelques jours et se présente sous forme d'une réaction type tuberculoïde (induration érythémato-papuleuse au point d'injection).

c) La désensibilisation spécifique : nous avons déjà dit (p. 36) ce que nous pensions de cette méthode; des résultats ont pu être obtenus, mais rappelons la fréquence des échecs et la nécessité d'un traitement non urgent. Néanmoins, l'élégance, l'efficacité certaine du traitement de la syphilis par la pénicilline est une éventualité où la désensibilisation reste valable.

— A titre pratique voici la méthode suivante :

Injection à des doses aussi faibles que 50 à 100 unités par voie intradermique ou intramusculaire. On doublera la dose chaque fois jusqu'à faire tolérer des injections de plusieurs milliers d'unités.

Si nous nous résumons :

— Lors de la venue des accidents, on peut faire disparaî-

tre les manifestations cutanées générales, après avoir cessé la cure de pénicilline, par un traitement local anodin et différentes méthodes vis-à-vis des phénomènes généraux (antihistaminiques de synthèse, P.A.S., autohémothérapie, procaïne en perfusion).

— La prévention des accidents, chez des allergiques avérés, quand « il faut » traiter à la pénicilline, se fait par des solvants à base d'antihistaminiques de synthèse, des pénicillines spéciales et nouvelles et la désensibilisation spécifique quand l'urgence est moindre.

Mais ces palliatifs sont des complications hors de proportion avec la bénignité des lésions cutanées primaires, départ de la sensibilisation.

On évitera sagement ces complications en proscrivant l'emploi de la pénicilline en usage externe :

— Aux U.S.A. la pommade à la pénicilline a été retirée de la dernière édition du « New and non official Remedies » américain.

CONCLUSIONS

1. Les dermites réactionnelles consécutives aux applications cutanées de pénicilline sont les phénomènes les plus fréquents de la pénicillothérapie.

2. Ces dermites régressent d'ordinaire dans un délai d'une quinzaine de jours, et comportent en elles-mêmes, un pronostic bénin. Mais l'état de sensibilisation cutanée demeure, engageant lourdement l'avenir, car le malade réagira plus tard à une nouvelle application de pénicilline, même si ce produit est injecté.

3. L'extension de cette intolérance cutanée se traduira dans un certain nombre de cas par des phénomènes réactionnels qui obligeront à arrêter la pénicilline par voie générale.

4. Les solutions qu'on a tenté d'apporter à cette sensibilisation générale sont des complications qu'on évitera en proscrivant la pénicilline en applications externes.

5. Comme la pénicilline en usage local en aucun cas n'est irremplaçable, en user, c'est vraisemblablement lui promettre dans un avenir plus ou moins éloigné, un sort analogue à celui des sulfamides.

6. Le traitement envisagé pour éviter le retour de ces accidents est, outre des pénicillines spéciales, la désensibilisation progressive en commençant par dés doses infinitésimales.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure puissé-je avoir un sort contraire.

VU
Le 10 novembre 1952
Pour le Doyen,
L'Assesseur :
R. SIGALAS.

Le Président de Thèse :
JOULIA.

Vu et permis d'imprimer
Bordeaux, le 12 novembre 1952
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abaza (A.). : Réactions à la pénicilline. Q.S. 1952, 4, pp. 29 à 38.
2. Abel (Mme) : Les accidents cutanés et muqueux des médications antibiotiques. Thèse Bordeaux, 1952, n. 101.
3. Abramowitz (E.-W) : 66e Meeting annuel de l'Association américaine de dermatologie. *Arch. of Derm. and Syph.*, 1947, 56, p. 325.
4. Barker (A.-N.) : Réactions allergiques à la pénicilline. *The Lancet*, 1945, 1, pp. 177-178.
5. Bechet (P.-E). : Sensibilisation due à l'usage local de pénicilline et de sulfamides. *Pensylvania Med. Journ.*, 1945, 49, pp. 417-420.
6. Bedfort (P.-O.) : Un cas de dermite à la pénicilline. *Brit. Med. Journ.*, 1946, 1, pp. 51-52.
7. Benkwith (K.-B.) : Allergie à la pénicilline calcium en usage local dans les blépharo-conjonctivites. *U.S. Navy Med. Bull*, 1946, 46, pp. 279-280.
8. Bieberdorf et Hampton : Les champignons aériens et les maladies allergiques. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1946, 131, p. 485.
9. Binkley et Brocknole : Dermites à la pénicilline, sur deux cas. *Arch. of Derm. and Syph.*, 1944, 50, p. 27.
10. Bosco et Albertoni : Intradermo-réactions à la pénicilline chez des sujets atteints d'épidermo et de trichomycoses et chez des sujets qui ont été traités par la pénicilline. *Ann. ital. Derm. Sifi.*, 1948, 3, pp. 5 à 12.
11. Canizares (O.) : La pénicilline en dermatologie. *Arch. of Derm. and Syph.*, 1946, 54, pp. 19-24.
12. Chow et Mc Kell : Interaction entre la pénicilline cristalline et les protéïnes du plasma humain. *Sciences*, 1945, 101, p. 67.

13. Cohen et Pfaff : La pénicilline en thérapeutique dermatologique. Rapport des résultats dans une centaine de cas. *Arch. of Derm. and Syph.*, 1945, 50, pp. 172-177.

14. Cormia (F.-E.) et Alsever (W.-D.) : Usages et abus de la pénicilline en dermatologie. *Ann. de Derm. syph.*, 1947, p. 256.

15. Creep (L.) : Allergie à la pénicilline. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1944, 126, p. 429.

16. Davis (E.-D.) : Les réactions toxiques à la P. *Cincinnati Journ. of Med.*, 1947, 28, p. 321.

17. Derzavis (J.-C.) : Dermatite ex foliatrice après pénicilline. *Med. Am. of District of Columbia*, 1948, 17, p. 32.

18. Dressler (S.) et Dwork (T.-E.) : *Journ. Amer. Med. Assoc*, 1947, 133, p. 849.

19. Fleming (A.) : La pénicilline, ses applications pratiques. Butterworth et Cie, édit., Londres, 1950, p. 431.

20. Florey : *The Lancet*, 1941.

21. Friedlander (S.) : *Arch. of. Derm. and Syph.*, 1946, 54, p. 517.

22. Gahlen (W.) : L'épreuve de l'épidermo-réaction sous la considération quantitative. *Der Hautarzt*, 1950, 4, pp. 172-175.

23. Gautard (J.) : Les accidents de la pénicilline en usage externe. Thèse Paris, 1950, n. 1023.

24. Goldman (L.) : Cheïlite par usage local d'une solution de pénicilline dans la bouche. Sur un cas. *Arch. of Derm. and Syph.*, 1946, 53, pp. 133 à 139.

25. Goldman : Dermatites par la pénicilline. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1946, 131, p. 883.

26. Gordon (E.-J.) : Les réactions à la pénicilline type « maladie du sérum retardée ». *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1946, 131, pp. 727-730.

27. Gottschlak (H.-R.) et Weiss (R.-J.) : Sensibilité de l'épiderme à la pénicilline. *Arch. of Derm. and Syph.*, 1946, 53, p. 365.

28. Greenfield : Perlèche après poudre de pénicilline. *Arch. of Derm. and Syph.*, 1950, 62, p. 909.

29. Haswell (R.-E.) et Vilkinson (J.-F.) : Réactions allergiques à la pénicilline intra-musculaire. *The Lancet*, 1946, p. 308.

30. Hellier (F.-F.) : Dermite de contact par la pénicilline. *The Lancet*, 1946, p. 400.

31. Hellier : Traitement des dermatoses par la pénicilline. *Ann. de Derm. Syph.*, 1947, pp. 34 à 43.

32. Hevel - Nichols et Heilman : *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1944, 125, p. 1.003.

33. Hoffman (B.-J.) : Utilisation de la pénicilline dans le traitement des pyodermites. *Arch. of Derm. and Syph.*, 1947, 55, pp. 630-632.

34. Irwin (J.-W.) et Coll : *New England Journ. Med.*, 1951, 245-246

35. Jadasohn (W.), Schaaf (F.), Wohler (G.) : Analyses of composite antigens by Schultz. Dale technique further experimental analysis of trichophytous. *Journ. Immunology*, 1937, 32, pp. 203-227.

36. Jensen (A.-F.) : *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1946, 131, p. 494.

37. Johnston (C.-W.) : *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1948, p. 730.

38. Kolodny (M.) et Denhof (F.-E.) : Réactions à la thérapeutique par la pénicilline. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1946, 130, p. 1.061.

39. Lawrence : cité dans Thèse Gautard.

40. Lamb (J.-H.) : Réactions allergiques pendant l'administration de pénicilline. *Arch. of Derm. and Syph.*, 1945, 52, pp. 93-95.

41. Lapiere (S.) : Les indications et modes d'emploi de la pénicilline en derm. et syph. *Bruxelles Medical*, 1950, 23, pp. 1.213 à 1.214.

42. Lapine (M^me^) : *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.*, 1950, p. 257.

43. Laugier (M.-P.) : Sensibilisation à la pénicilline. Nouveaux cas de pénicillides végétantes. *Press. Med.*, 1951, p. 356.

44. Liebman (A.-J.), Goldmann (L.), Suskind (R.) : Thérapeutique par la pénicilline locale. *Arch. of Derm. and Syph.*, 1948, 57, p. 734.

45. Lipman (W.-H.) et Olsman (L.) : *Rev. Clin. Espanola*, 1951, 43, p. 168.

64. Lyons : La pénicilline dans les infections chirurgicales des U.S. Armées. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1943, 123, p. 1.007.

47. Mac Kenna : Rapport sur l'emploi de la pénicilline. *Ann. de Derm. Syph.*, 1947, p. 41.

48. Marin (A.) : Allergie cutanée. La dermatite érythémateuse. *Un. Med. du Canada*, 1945, 74, pp. 432 à 439.

49. Marsch (R.-R.) et Coll : *New England Journ. Med.*, 1951, 245, p. 17.

50. Markson (L.-J.) : Dermite toxique après usage de pommade à la pénicilline. *Arch. of Derm. and Syph.*, 1945, 52, p. 384.

51. Meara (R.) : Sensibilité cutanée pour les préparations à la pénicilline. *The Brith. Journ. of Derm. and Syph.*, 1948, 60, pp. 14 à 17.

52. Mendell (T.-H.), Prose (Ph.) : Réactions allergiques graves à la pénicilline. *The Amer. Journ. Med. Sciences*, 1946, 212, pp. 541 à 545.

53. Miesher : VII[e] Congrès de Derm. Syph. de langue française à Bruxelles, avril 1949.

54. Mollinedo (R.) : La pénicilline en dermatologie. *Ann. de Derm. Syph.*, 1947, 7, p. 127.

55. Morgenstein (M.), Grunby (A.) : La synthèse de la pénicilline. *Press. Med.*, 1947, p. 32.

56. Morginson (M.-J.) : Les réactions toxiques accompagnant la thérapeutique à la pénicilline. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1946, 132, p. 915.

57. Neymann-Heilbrun et Youmans : *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1945, 128, p. 433.

58. Pardo, Castello (V.), Gonzales, Geres (G.), etc. : Traitement des dermatophytoses par la pénicilline. *Boletim. Sociedad Cubana Derm. Sifilo.*, 1947, 4, pp. 29-38.

59. Pasteur Vallery-Radot : *Précis des maladies allergiques*, p. 182.

60. Pelner (L.) et Waldman (S.) : *Post graduate Med.*, 1952, 11, p. 49.

61. Phillips (E.) : Glossites et stomatites par tablettes à la pénicilline. *Permanente Found. Med. Bull. Oakland*, 1946, 4, pp. 20-23.

62. Pillsburg : cité dans thèse Gautard.

63. Pringle (B.) : Communication personnelle aux auteurs (voir 78).

64. Pyle (D.-H.) et Rattner (H.) : Dermites de contact par la pénicilline. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1944, 125, p. 903.

65. Schultz (A.) : Dermatite occulaire par la pénicilline locale. *Arch. of Occul.*, 1946, 35, p. 145.

66. Siefert (H.-J.) : Communication personnelle aux auteurs (voir 78).

67. Selinger (É.) : Dermatite palpébrale par pénicilline. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1945, 127, p. 437.

68. Shaw (A.-E.) : cité par Suchecki in *Brith. Med. Journ.*, 21, 12, 1946.

69. Siegal (S.) : *Amer. Journ. Med.*, 1951, 11, p. 196.

70. Silvers' (J.-H.) : Dermites de contact par la pénicilline sodium amorphe. *Arch. of Derm. and Syph.*, 1944, 50, p. 328.

71. Simon : *Press. Med.*, 1950, p. 233.

72. Simon (S.-W.) : *Ann. Allergy*, 1951, 9, p. 685.

73. Sutton (R.-L. Jr) : Dermites de contact. *Arch. of Derm. and Syph.*, 1949, 59, pp. 36-44.

74. Storck (H.) : Sur la sensibilité épidermique à la pénicilline. *Dermatologica*, 1949, 98, pp. 212-221.

75. Sulzberger et Baer : *The* 1945 *Year Book of Dermatology*, pp. 7 à 36.

76. Templeton (H.-J.), Lunsford (C.-J.), Allington (H.-V.) : Réactions cutanées à la pénicilline. *Arch. of Derm. and Syph.*, 1947, 56, p. 325.

77. Tzanck (A.) : Trait. de l'eczéma. VII[e] Congrès de Derm. Syph. de Bruxelles, 1949, p. 28.

78. Tzanck (A.) : Congrès de l'Allergie. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.*, 1950, 1, p. 86.

79. Tzanck (A.), Sidi (E.) : Danger de la pénicilline en usage externe. *Press. Med.*, 1951, p. 713.

80. Urbaitis Warrun (J.-C.) : Réactions à la pénicilline. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1946, 131, p. 76.

81. Vickers (H.-R.) : Dermite de contact par la pénicilline. *The Lancet*, 1946, p. 307.

82. Vogel (N.-R.) : Réactions dues à la pénicilline. *Arch. of Derm. and Syph.*, 1946, 54, p. 713.

83. Weiss (R.-S.) : *Arch. of Derm. and Syph.*, 1947, 56, p. 333.

84. Walker, Johnston : *Ann. Derm. Syph.*, 1947, 5, p. 259.

85. Wright (R.-B.) et Rule (R.-N.) : *Journ. California State Dent.*, 1945, 21, p. 177; 1946, 22, p. 7.

86. Murray Scott : Réactions allergiques à la pénicilline. *Brith. Med. Journ.*, 1947, pp. 110-111.